

neuro aktuell



IA-MED
geprüft Facharzt-
Studie 2016



Informationsdienst für Neurologen und Psychiater

Inhalt

Editorial

Stroke Units in Deutschland: Wahrscheinlich weltbeste Versorgungsstrukturen zur Akut- behandlung des Schlaganfalls	3
---	---

§§-Ecke

Übergabe eines Vertragsarztsitzes auf einen Angestellten ist nach wie vor möglich	8
---	---

Kommentare

Nach Brexit-Votum: Britische Kliniken befürchten Ärzte-Exodus	9
Völkisch gehirntot	9

Multiple Sklerose

Tryptophan-Immunsorption kann bei einem MS-Schub in der Schwangerschaft und Stillphase helfen	10
--	----

Epilepsie

Erster epileptischer Anfall	14
-----------------------------	----

Morbus Parkinson

Neuer Wein in alten Schläuchen? MAO-B-Hemmung in der Therapie	17
--	----

Neuro-Quiz

Wer muss nach Praxisschließung bei Herausgabe kopierter Akten zahlen?	18
---	----

Chorea Huntington

Sulforaphan aus Broccoli – eine neue Strategie gegen die Huntington-Erkrankung	21
--	----

ADHS bei Frauen

	26
--	----

Neuro-Glosse

Mein Essen zahl' ich selbst	31
-----------------------------	----

Kurz berichtet

New Delhi: Fälle von Dengue- Fieber häufen sich	32
--	----

Phänomen in Japan: „Hikikomori“ verstecken sich vor der Welt	32
---	----

Preis

	32
--	----

Ausschreibung / News

	33
--	----

Psychopharmaka

Behandlung mit Antidepressiva und Antipsychotika im Alter	41
--	----

Aktuelle Urteile

Mütterrente ist verfassungsgemäß	44
Wenn der Chef den Mitarbeiter durch einen Detektiv observieren lässt	44

Zuletzt

Wahlen und Psychologie: Wie unser Unbewusstes für uns entscheidet	46
--	----

Impressum

	47
--	----

Direkte orale Antikoagulanzen

Was ist bei der Anwendung von DOAK zu beachten?

Hanno Riess und Jan-Piet Habel, Berlin

Antithrombotika haben sich zu Primärprophylaxe, Therapie sowie Sekundärprophylaxe thromboembolischer Erkrankungen klinisch bewährt und etabliert. Thrombozytenfunktionshemmende Medikamente inhibieren die Entstehung arterieller Thrombosen und arterio-arterieller Thromboembolien. Die Antikoagulanzen als Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung sind zur Prophylaxe und Therapie von venösen Thromboembolien (VTE) und kardialen Embolien indiziert. Die Langzeitapplikation von sofort-wirksamen Antikoagulanzen wird auch durch die subkutane Applikationsnotwendigkeit limitiert. Jahrzehntlang waren nur Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur oralen Anwendung verfügbar, wobei – abweichend von der internationalen Studienlage mit Warfarin – in Deutschland bevorzugt Phenprocoumon, ein VKA mit interindividuell sehr variabler und sehr langer Halbwertszeit (ca. 80 bis 300 h), eingesetzt wird.

Fortsetzung auf Seite 3

**Tryptophan-Immunsorption bei MS-Schub
in Schwangerschaft und Stillzeit**
Seite 10 bis 13

Stroke Units in Deutschland

Wahrscheinlich weltbeste Versorgungsstrukturen zur Akutbehandlung des Schlaganfalls

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

der Schlaganfall ist in Deutschland mit ca. 260.000 Fällen pro Jahr eine der wichtigsten Erkrankungen und die dritthäufigste Todesursache. Seit nunmehr zwanzig Jahren ist die i.v.-Thrombolyse die Therapie der Wahl. Diese Behandlung stößt bekanntlich aber besonders bei Verschlüssen von großen Hirngefäßen an ihre Grenzen. In einem Positionspapier vom Mai 2016 weisen die Deutsche Gesellschaft für Neuro-radiologie, die Deutsche Röntgengesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie darauf hin, dass in der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls seit einem Jahr mit der endovaskulären Therapie, das heißt der minimalinvasiven Entfernung eines Thrombus mithilfe eines Kathetersystems (Stent-Retriever) unter angiografischer Bildkontrolle die bisher optimalste Therapieoption auch in Deutschland zur Verfügung steht. Sie ist, seit sie in mehreren internationalen Multicenterstudien eine hohe Wirksamkeit

zeigte, zur evidenzbasierten führenden Behandlung des schweren ischämischen Schlaganfalls auch in den deutschen Stroke Units (SU) geworden. In dem wahrscheinlich weltweit einmaligen bundesdeutschen SU-Versorgungsnetzwerk werden zwei Versorgungsstufen unterschieden: Die regionalen SU mit 58 % und die überregionalen SU mit einem Anteil von 38 %, schließlich 4 % telemedizinisch vernetzte SU.

Dieses international führende System der Stroke Units der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft e.V. sieht schon seit 2012 vor, dass die überregionalen Versorgungseinheiten über qualifiziertes fachärztliches Personal für die Behandlung des schweren Schlaganfalls mittels Thrombektomie verfügen müssen. Die Fachgesellschaften haben deshalb ein Zertifizierungssystem eingerichtet, welches unter anderem die Mindestfallzahl von 100 endovaskulären Rekanalisationsbehandlungen fordert. Und noch in 2016 werden mehr als 300 neuro-radiologische Fachärzte über das „Modul E – rekanalisierende Maßnahmen“ verfügen. Mit dieser Zahl an hochqualifizierten Fachärzten ist eine Rund-um-die-Uhr-Versorgung in den aktuell bundesweit zertifizierten 279 Stroke Units gewährleistet. Für 2015 wurden übrigens mehr als 7.000 Eingriffe dokumentiert.

Mit freundlichem kollegialem Gruß



Ihr Benno Huhn

Fortsetzung von Titelseite

Was ist bei der Anwendung von DOAK zu beachten?

Im Gegensatz zu Heparinen oder Fondaparinux, die ihre antikoagulatorische Aktivität durch Aktivitätssteigerung von Antithrombin entfalten und den VKA, deren antikoagulatorische Wirkung auf der hepatischen Synthesehemmung der Gerinnungsfaktoren II,

VII, IX und X beruht, hemmen die „neuen“ oralen Antikoagulanzen (NOAK) direkt und substanzspezifisch die aktivierten Gerinnungsfaktoren F-IIa (Thrombin) bzw. F-Xa (siehe Tab. 1). Diese „direkten“ oralen Antikoagulanzen (DOAK) werden auch als „nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen (NOAK)“ bezeichnet.

Klinische Bedeutung der DOAK

Nachdem die DOAK ihre antikoagulatorische Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu niedermolekularen Heparinen (NMH) bei elektiven Knie- und Hüftgelenkersatzoperationen nachgewiesen hatten, wurde für die vier zugelassenen Substanzen in großen randomisierten Studien im Vergleich zur Standardmedikation bei Patienten mit VTE oder nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVF) eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit – vor allem die verminderte Rate an schweren und intrazerebralen Blutungskomplikationen – nachgewiesen. Weitere Vorteile betreffen unter anderem die vereinfachte Anwendung ohne Monitoringsnotwendigkeit und das geringe Interaktionspotenzial.

	VKA (Warfarin)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Wirkmechanismus	Hemmung der γ -Carboxylierung	Prodrug	aktive Substanz	aktive Substanz	aktive Substanz
Wirkprinzip	indirekt	direkt, reversibel	direkt, reversibel	direkt, reversibel	direkt, reversibel
Bioverfügbarkeit	ca. 100 %	6,5 %	80 %	66 %	62 %
Ziel	Faktoren II, VII, IX, X, (Prot.C, Prot.S)	Thrombin (FIIa), frei und im Thrombus	Faktor Xa, frei und im Thrombus	Faktor Xa, frei und im Thrombus	Faktor Xa, frei und im Thrombus
T max	ca. 3 d	2 – 3 h	2 – 4 h	3 – 4 h	1 – 2 h
Plasmaeiweißbindung	ca. 80 %	35 %	93 %	87 %	55 %
Halbwertszeit	38 – 50 h	12 – 14 h	7 – 12 h	8 – 14 h	10 – 14 h
Renale Elimination	0%	80 %	33 %	25 %	50 %
Monitoring notwendig	ja	nein (mgL)	nein (mgL)	nein (mgL)	nein (mgL)
Niereninsuffizienzempfehlung	Bei GFR < 30 ml/min (formal) kontraindiziert	Dosisreduktion bei GFR 50-30 ml/min	Vorsicht bei GFR 30-15 ml/min	Vorsicht bei GFR 30-15 ml/min	Dosisreduktion bei GFR 15-50 ml/min

Tab. 1: Pharmakologische und pharmakokinetische Parameter von VKA und DOAK

Pharmakologie der DOAK

In der Tabelle 1 sind die wesentlichen pharmakologischen und pharmakokinetischen Parameter von VKA und DOAK dargestellt. Bereits kurz nach oraler Aufnahme der DOAK werden antikoagulatorisch wirksame Plasmaspiegel erreicht, mit Peakwerten nach 1 bis 4 h. Anschließend sinken die Plasmaspiegel mit einer Halbwertszeit von 5 bis 14 h bis zur nächsten Einnahme ab. Die Elimination der DOAK erfolgt substanzspezifisch unterschiedlich durch renale und hepatische Elimination, so dass bei schwereren Organfunktionsstörungen ein Kumulationsrisiko besteht. Ein laboranalytisches Monitoring mit konsekutiver Dosisanpassung ist nicht notwendig. Abhängig von der 1- bzw. 2-mal-täglichen Applikation resultieren in Abbildung 1

t_{\max} (h)	NMH: 3 - 4	DOAK: 0,5 - 4
$t_{1/2}$ (h)	NMH: 6 - 10	DOAK: 7 - 14

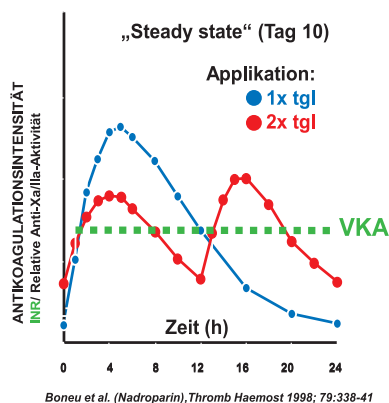


Abb. 1: Idealisierte antikoagulatorische Aktivität bei Antikoagulation mit DOAK, NMH bzw. VKA (modifiziert nach Boneu et al. Thromb Haemost 1998; 79:338-41)

den Antikoagulationswirkung und auch eine mehr- bis vieltägige Applikationspause bis zur spontanen Gerinnungsnormalisierung. Aufgrund ausgeprägter inter- und intraindividuelle Variationen sowie Interaktionen mit Nahrung und Medikamenten ist für VKA ein regelmäßiges Labormonitoring mit Dosisanpassung notwendig.

Laboranalytischer Nachweis der Antikoagulationswirkung der DOAK

In Abbildung 2 sind die antikoagulatorischen Angriffspunkte der oralen Antikoagulanzen sowie die allgemein zur Verfügung stehenden plasmatischen Gerinnungstests dargestellt. Auch wenn die Empfindlichkeit der in der Routine eingesetzten unterschiedlichen Reagenzien gegenüber DOAK zum Teil erheblich variiert, so lassen sich für den klinischen Alltag doch einige praktische Anhaltspunkte herausarbeiten: Während bei therapeutischer Antikoagulation Dabigatran-Peakspiegel regelhaft zur Verlängerung der aPTT führen, ist dies bei den Faktor-Xa-Inhibitoren reagenzabhängig nicht immer nachzuweisen. Eine Verlängerung der Prothrombinzeit (erniedrigter Quickwert, erhöhte INR)

kann bei allen DOAK – reagenzabhängig – vorkommen. Sensitive Methoden des DOAK-Nachweises sind die Thrombinzeit für Dabigatran sowie die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität im Plasma für die Faktor-Xa-Inhibitoren, womit auch Talspiegel bei prophylaktischer Dosierung – mit weitestgehend fehlender Verstärkung der Blutungsneigung – zuverlässig detektiert werden können. Werden diese Methoden verwendet, dann werden Abweichungen der Ausgangshämostase der behandelten Patienten nicht miterfasst: Dies bedeutet beispielsweise, dass ein schwerer Faktor-VIII-Mangel (z. B. bei Hämophilie A) bei Messung der Thrombinzeit bzw. der Anti-Faktor-Xa-Aktivität keinen Einfluss auf den erhaltenen Messwert besitzt. Mit kalibrierten Testsystemen lässt sich die jeweils gemessene Antikoagulationswirkung in ng/ml der entsprechenden Substanz umrechnen. Generell gilt: Kommen bei der Gerinnungsdiagnostik eines Patienten funktionelle Gerinnungstests zum Einsatz, so können Plasmaspiegel der DOAK das Testergebnis sowohl bei Einzelfaktoralysen als auch bei Bestimmung von Gerinnungsinhibitoren gravierend stören. Eine entsprechende Kommunikation mit dem Gerinnungslabor ist daher zu fordern.

Warfarin / Phenprocoumon

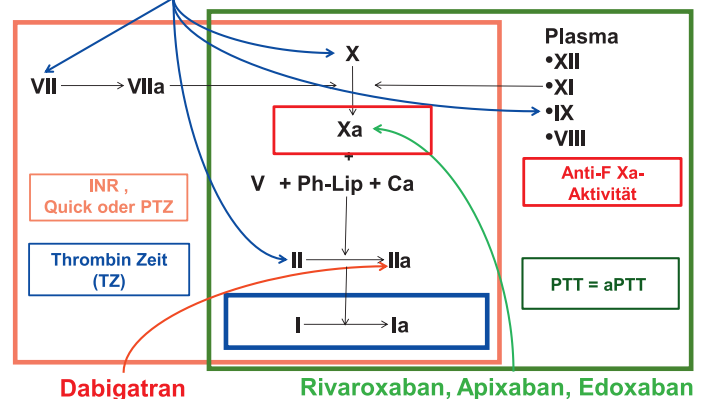


Abb. 2: Gerinnungssystem, neue direkte orale Antikoagulanzen und Gerinnungstests, (INR: International Normalized Ratio, PTZ: Prothrombin-Zeit, PTT = aPTT: (aktivierte) partielle Thromboplastin-Zeit, TZ: Thrombin-Zeit); die sich ergebenden Gerinnungszeiten hängen stark von den verwendeten Messmethoden und Reagenzien ab und variieren daher von Labor zu Labor.

Perioperatives/periinterventionelles Vorgehen bei Patienten mit oraler Antikoagulation

Bei sachgerechter Indikation für eine orale Antikoagulation wird versucht, einerseits das Auftreten thromboembolischer Komplikationen durch „notwendiges“ Pausieren der Antikoagulation vor einem Eingriff, andererseits Blutungskomplikationen bei fortgeführter Antikoagulation möglichst zu vermeiden. Im Falle der VKA wird bei blutungsgefährdender Intervention eine komplizierte Bridging-Prozedur mit Beendigung des VKA, Umsetzen auf NMH, Pausieren der Antikoagulation beim Eingriff und anschließender Wiederaufnahme der Antikoagulation mit NMH und überlappender Fortführung mit VKA notwendig. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass diese Bridging-Proze-

duren nicht nur für die Beteiligten aufwändig und in der zeitlichen Dynamik unvorhersehbar, sondern auch mit vermehrten Blutungskomplikationen belastet sind. Die relativ kurze – NMH-ähnliche – Halbwertszeit der DOAK macht Bridging-Prozeduren überflüssig. Es empfiehlt sich, kleine, nicht blutungsgefährdende Eingriffe, wie Zahnextraktionen zum Zeitpunkt von Plasma-Talspiegeln, d. h., etwa 12 bzw. 24 h nach letzter oraler Einnahme, durchzuführen. Bei kleineren Eingriffen ist eine 24- bis 36-stündige, bei größeren Eingriffen eine 48-stündige Medikationspause zu empfehlen. Dabei sind – insbesondere bei Dabigatran – die Nierenfunktion der Patienten und eine bei Niereninsuffizienz verlängerte DOAK-Halbwertszeit zu berücksichtigen. Zum Nachweis einer weitgehend normalisierten Gerinnung können die oben angegebenen spezifischen Laborwerte unter Berücksichtigung ihrer hohen Sensitivität herangezogen werden.

Management von Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation

Hierzu wird verwiesen auf Abbildung 3. Die gegenwärtig verfügbare Datenlage für DOAK und VKA mit mehreren 10.000 Studienpatienten, die sich mit den Ergebnissen der Versorgungswirklichkeit weitgehend decken, zeigt, dass erwartungsgemäß auch bei den DOAK therapieassoziierte Blutungen vorkommen. Auch wenn die Absolutzahlen der jährlichen Ereignisinzidenzen gering und für DOAK niedriger als für VKA sind, so ergibt sich doch eine über Einzelschicksale hinausgehende Größenordnung an schweren (etwa 1- 5 %/Jahr) bis tödlichen (etwa 0,1-0,6 %/Jahr) Blutungen. Dabei liegt den Blutungen in aller Regel eine von der Antikoagulationstherapie weitgehend unabhängige Blutungsursache – wie z. B. gastrointestinale Ulzerationen, Angiodysplasien oder Ähnliches – zugrunde, aus denen es dann bei Auftreten einer Blutung unter Antikoagulation intensiver und langdauernder blutet als ohne Antikoagulation. Das Ziel des initialen Blutungsmanagement muss es daher sein, die Herz-Kreislaufstabilität – z. B. mit FFP und Erythrozytenkonzentrat von Anfang an im Verhältnis 1:1 – aufrecht zu erhalten, die Blutungsquelle möglichst zu identifizieren und dort durch endoskopische, interventionelle, oder auch operative Verfahren die Blutung zum Stillstand zu bringen. In Kenntnis einer Antikoagulationstherapie muss es das Ziel sein, die Antikoagulationswirkung zumindest passager, d. h. bis zum Blutungsstillstand, aufzuheben, um nach Blutungsstillstand in Abhängigkeit von dem individuellen Thromboembolierisiko die Möglichkeit und Intensität einer erneuten Antikoagulation kritisch zu prüfen. Die Unterbrechung der oralen Antikoagulation führt im Falle der DOAK bei normaler Nieren- und Leberfunktion zu einer weitestgehenden Normalisierung der plasmatischen Gerinnung 24 (bis 48) h nach der letzten Medikamenteneinnahme. Bei einem nicht massiv blutenden Patienten unter DOAK reichen lokale blutstillende und supportive Maßnahmen in der Regel aus. Insbesondere bei

Mukosa-assoziierten Blutungen ist Tranexamsäure (3- bis 4-mal 500 mg /d) hilfreich. Bei schweren fortbestehenden und gar lebensbedrohenden Blutungen hat sich wie bei VKA die Gabe von PPSB bewährt. Präklinische Studien und kleine Untersuchungen an Probanden zeigten, dass auch im Falle der DOAK die Gabe von PPSB (30 – 50 Einheiten / kg Körpergewicht) eine merkliche Reduktion der Blutungsbereitschaft bewirkt – in Übereinstimmungen mit kasuistischen Mitteilungen der PPSB-Gabe bei Patienten mit Blutungskomplikationen unter DOAK.

Antidota für DOAK wurden zum Management von schweren Blutungskomplikationen, aber auch zur Reduzierung von Blutungsrisiken bei dringlichen Notfalloperationen wiederholt gefordert. In der klinischen Entwicklung fortgeschritten ist ein modifizierter Faktor-Xa, Andexanet Alfa, zur Antagonisierung der Faktor-Xa-Inhibitoren. Dieser gerinnungsinaktive Faktor-Xa bindet mit hoher Aktivität die oralen Faktor-Xa-Inhibitoren und hemmt darüber hinaus die Anti-thrombin-vermittelte Anti-Xa-Aktivität von NMH und Fondaparinux. Präklinische Studien und Versuche mit freiwilligen Probanden belegen die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes, eine klinische Studie bei Patienten wurde kürzlich gestartet. Ein humanisiertes Antikörperfragment, Idarucizumab, welches mit hoher Spezifität den Thrombininhibitor Dabigatran bindet und damit dessen antikoagulatorische Aktivität unmittelbar aufhebt, ist seit kurzem allgemein verfügbar. Die intravenöse Gabe von Idarucizumab neutralisiert die antikoagulatorische Wirkung der Dabigatran-Medikation vollständig, ohne dass es zu einem Rebound kommt. Sowohl bei schweren bis lebensbedrohenden Blutungen als auch bei dringlichen („Notfall“-) Operationen hat sich dieses Antidot klinisch als wirksam und sicher erwiesen. Aufgrund des hochspezifischen Wirkmechanismus kann gegebenenfalls auch unmittelbar nach Gabe von Idarucizumab eine Antikoagulation – falls klinisch indiziert – durch andere Antikoagulantien aufgenommen werden. 24 h nach Idarucizumab-Abgabe oder später kann ggf. die Antikoagulation mit Dabigatran wiederaufgenommen bzw. fortgeführt werden. Inwiefern die mögliche Antagonisierung der Antikoagulation bei vorbestehender DOAK-Therapie und akutem Schlaganfall die Lyseoption für zusätzliche Patienten eröffnet und wie dadurch das Therapieergebnis beeinflusst wird, bleibt zu prüfen. ▶

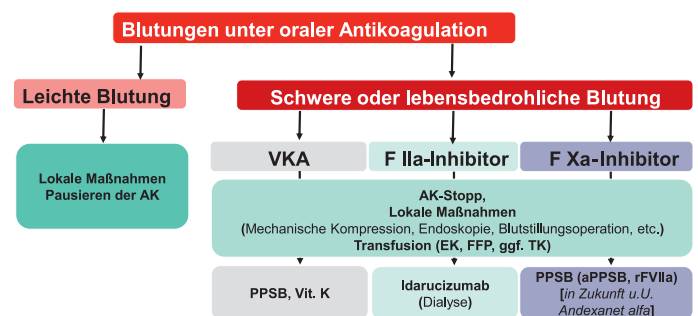


Abb. 3: Blutungen unter oraler Antikoagulation: Maßnahmen